

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik
München-Harlaching

Professor Dr. A. N. Witt

Radiomorphometrische und Serologische
Untersuchung an
Patientinnen mit Osteoporose

Inaugurationsarbeit zur Erlangung der
Doktorwürde in der Humanmedizin

Vorgelegt von
Wilhelm Kretschmer
aus Hurlach

August 1978

München



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0 Einleitung	1
2.0 Problemstellung	1
3.0 Patientengut	2
4.0 Methoden	3
4.1 Kortikalismessung	3
4.2 Serumkalziumbestimmung	4
4.3 Bestimmung der alkalischen Phosphatase	7
5.0 Medikament	7
5.1 Kalziumzufuhr	8
5.2 Vitamin D	9
5.3 Phosphorsäure	10
5.4 Ascorbinsäure	10
6.0 Ergebnisse	11
6.1 Kortikalisentwicklung	11
6.2 Serumkalzium	11
6.3 Alkalische Phosphatase	14
7.0 Auswertung	19
7.1 Kortikalisentwicklung	19
7.2 Serumkalzium	22
7.3 Alkalische Phosphatase	23
7.4 Dosis-Wirkungsbeziehung	23
7.5 Weitere Parameter	25
8.0 Sonstige Auswirkungen der Medikation	27
9.0 Zusammenfassung	31

1	Einleitung	1.0
1	Problemlösung	2.0
2	Fachtheorie	3.0
3	Methoden	4.0
3	Kontrollinstrumente	4.1
4	Bestimmung der alkalischen Phosphatase	4.2
7	Medikation	5.0
7	Klinische Untersuchung	5.1
8	Phosphor	5.2
9	Ascorbinsäure	5.3
10	Ergänzung	6.0
10	Kontrollinstrumente	6.1
11	Strukturformel	6.2
11	Alkalische Phosphatase	6.3
12	Auswertung	7.0
12	Kontrollinstrumente	7.1
12	Strukturformel	7.2
13	Alkalische Phosphatase	7.3
13	Dosis-Wirkungsbeziehung	7.4
13	Welche Parameter	7.5
17	Sonstige Auswirkungen der Medikation	8.0

1.0 Einleitung

Über die Wirksamkeit einer Osteoporose-Behandlung mit Kalziumpräparaten gibt es heute noch sehr widersprüchliche Ansichten. Die Diskussion um die zuverlässigste und mit den wenigsten Nebenerscheinungen und Risiken behaftete Therapie dieser zwar nicht tödlichen, aber doch das Allgemeinbefinden sehr stark beeinträchtigenden Krankheit hält unvermindert an. Mit dieser Untersuchung an 29 Frauen, bei denen Anzeichen einer Osteoporose gegeben waren, wurde versucht, weitere Erkenntnisse im Hinblick auf eine erfolgreiche Therapie zu gewinnen.

2.0 Problemstellung

Das von uns verwendete Kalziumpräparat wird heute bereits bei der Osteoporose-Behandlung eingesetzt. Mit Hilfe einer standardisierten röntgenologischen Meßmethode sollte der Effekt der Kalziumtherapie speziell auf die Dickenentwicklung der Kortikalis eines peripheren Röhrenknochens, des Radius, objektiviert werden. Ebenso sollten vergleichende Bestimmungen der Serumwerte des Kalziums und der alkalischen Phosphatase vor und nach der Behandlung deren Entwicklung zeigen.

3.0 Patientengut

Die 29 Frauen, die an dieser Studie beteiligt waren, waren Patientinnen aus der Ambulanz der Orthopädischen Uni-Klinik in München-Harlaching im Alter von 50 bis 90 Jahren, die sich alle bereits in der Postmenopause befanden. Bei der Auswahl dieser Probandinnen galt als Kriterium eine minimale kombinierte Kortikalisdicke (im folgenden: min.KKD) am proximalen Radius von weniger als 3,9 mm. Wir bezogen uns dabei auf die Studie von G. Fuhrmann (1), der 300 Frauen im Alter zwischen 20 und 84 Jahren nach der von Meema (2) beschriebenen Methode zur Radiuskortikalisbeurteilung untersuchte und fand, daß bei den 20- bis 34-jährigen Frauen die untere Normalgrenze bei doppelter Standardabweichung für die min.KKD bei 3,9 mm lag. Nachdem bereits Meema (3) gezeigt hat, daß die min.KKD bei einer Gruppe von 74 Frauen mit Spontanwirbelfrakturen - einem typischen Osteoporosesymptom also - zu 82 % unterhalb der von ihm als "kritisch" angenommenen Grenze von 4,5 mm lag, erscheint die Marke von 3,9 mm als noch sichereres Auswahlkriterium für eine vorliegende Osteoporose.

Vor Beginn der Behandlung wurde bei den Patientinnen eine Anamnese erhoben, die folgende Punkte umfaßte:

- Alter
- Beginn des Klimakteriums
- Wirbelsäulenbeschwerden
- Frakturen in den letzten 10 Jahren
- Immobilisation vor oder während des Zeitpunktes der ersten Röntgenaufnahme
- Stoffwechselerkrankungen
- Sonstige Medikamente

4.0 Methoden

4.1 Kortikalismessung

Zur Beurteilung des Medikationseffektes der 6-monatigen Kalziumtherapie bedienten wir uns der bereits erwähnten von Meema beschriebenen Messung der min.KKD, die anhand von Röntgenbildern des rechten Unterarmes vorgenommen wurde (siehe dazu abgebildete Röntgenaufnahme). Diese Aufnahmen wurden zu Beginn, nach 3 Monaten und am Ende der Medikationsperiode, nach 6 Monaten, angefertigt. Die Methode soll im folgenden beschrieben werden.

Die Röntgenaufnahmen erfolgten in horizontaler Strahlenrichtung bei gebeugtem Ellenbogengelenk (90°) und supiniertem Unterarm, wobei die Filmkassette (18x24) vom stehenden Patienten durch Anpressen an den Tho-

rax gehalten wurde. Der Fokus-Filmabstand betrug entsprechend der Methode von Meema 60 inches (1,52m). Als Film wurde der Kronex 4 Industriefilm von Dupont verwendet, die Kassetten waren mit feinzeichnenden Rubinfolien (Fa. Siemens) bestückt. Daher wurde eine Röhrenspannung von 70 kV bei 16 mA/s erforderlich.

Der Meßbereich wurde nun folgendermaßen bestimmt (siehe Abb.1): Nach Vermessen des Radiusköpfchens im Durchmesser wurde der erhaltene Wert vom capitulum humeri aus 2,5-fach nach distal aufgetragen und von dieser Markierung aus 0,5 cm nach proximal ein Meßbereich gebildet. Vor dem Leuchtschirm wurde so dann innerhalb dieses Bereichs die jeweils dünnste Stelle beider Kortikalen aufgesucht, mit einem dünnen Bleistift markiert und mit einer Meßlupe (8-fache Vergrößerung, eingebaute 1/10 mm-Skala) ausgemessen. Dabei wurden nach dem Vorgehen von Meema auch eventuell vorhandene subendostale Defekte berücksichtigt (siehe Abb.2). Die Summe der beiden Kortikalisdicken A und B ergab dann den gesuchten Meßwert.

4.2 Serumkalziumbestimmung

Das Serumkalzium wurde zu Beginn und am Ende der halbjährigen Therapieperiode komplexometrisch nach der Autoanalyzer-Methode bestimmt.

A n h a n g :

Abb. 1: Bestimmung des Meßbereichs für die minimale kombinierte Kortikalisdicke am Radius nach Meema.

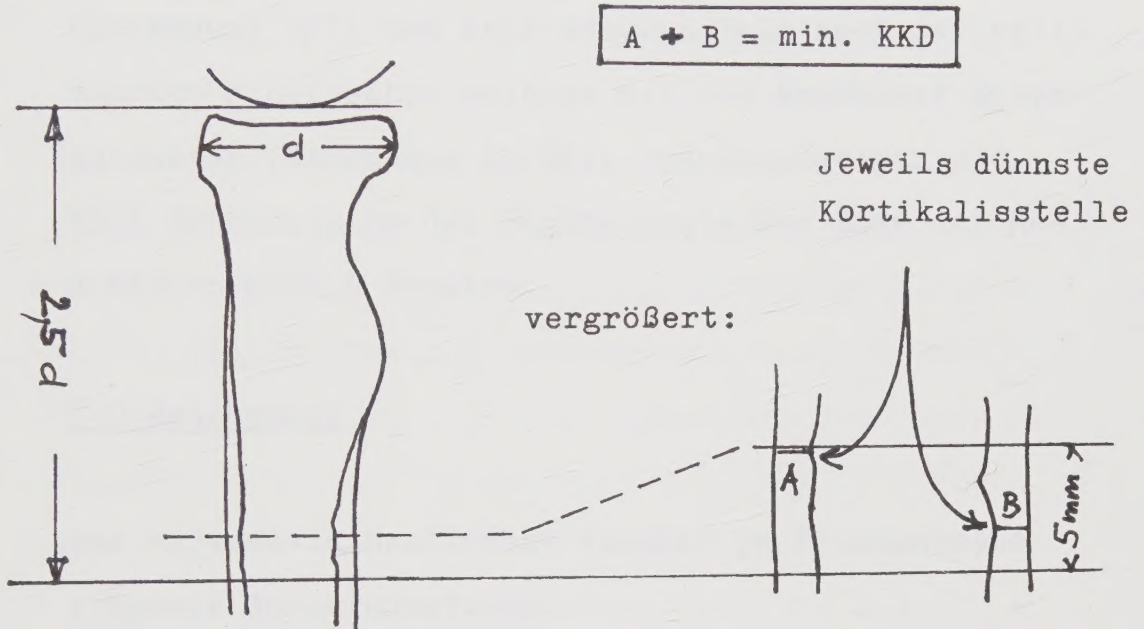
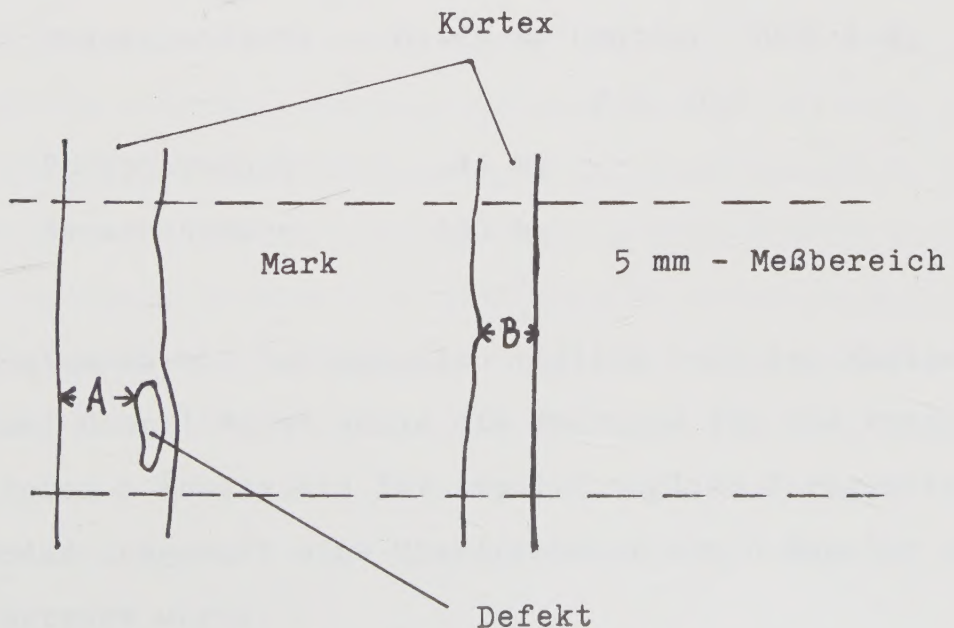


Abb. 2: Berücksichtigung von subendostalen Resorptionsdefekten bei der Messung nach Meema.



4.3 Bestimmung der alkalischen Phosphatase

Die alkalische Phosphatase wurde bei einem Teil der Probandinnen nach der Methode von Bessey bestimmt (Benennung U/l) und beim anderen Teil nach der optimierten kinetischen Methode mit dem Eppendorf Enzymautomaten (Benennung ME/ML). Meßzeitpunkt war wie beim Serumkalzium der Beginn sowie das Ende der Medikation nach 6 Monaten.

5.0 Medikament

Das verwendete Medikament enthält je Trinkampulle folgende Zusammensetzung:

Calciumgluconat	500 mg
Calciumlactat	350 mg
Ergocalciferol	0,125 mg (entspr. 5000 I.E. Vit. D ₂)
Phosphorsäure	94 mg
Ascorbinsäure	100 mg

Beginnend mit 3x2 Ampullen täglich (vor den Mahlzeiten) über 1 Monat wurde die Therapie für die restlichen 5 Monate mit 3x1 Ampulle täglich fortgesetzt, sodaß insgesamt eine Therapiedauer von 6 Monaten angestrebt wurde.

Zu den in diesem Kombinationspräparat enthaltenen Substanzen ist hinsichtlich ihres Nutzens für die Osteoporose-Behandlung folgendes zu sagen:

5.1 Kalziumzufuhr

Die Theorie, daß gerade die im höheren Alter auftretende Osteoporose u.a. auf mangelnde Kalziumzufuhr zurückzuführen sei, wurde in der Vergangenheit durch einige Untersuchungen gestützt, wenn sie auch keineswegs einhellig akzeptiert wird. So hat u.a. Nordin (4) gefunden, daß ein diätetisches Kalziumdefizit charakteristisch für Osteoporosepatienten ist. Von mehreren Autoren wird zudem darauf hingewiesen, daß die Kalziumresorption im Darm mit zunehmendem Alter absinkt (5)(6), bei Frauen etwa ab dem 55. Lebensjahr, bei Männern nach dem 65.. Die Tatsache, daß ältere Menschen eine meist wenig Kalzium enthaltende Kost zu sich nehmen, unterstreicht noch die Wichtigkeit dieser Befunde (7)(8). Mit einem ausreichenden Angebot an Kalzium soll also dieser mögliche Ursachenfaktor für die Osteoporoseentstehung beseitigt werden. Als Gegenargument zu dieser Kalziummangel-Theorie führen Chalmers und Ho (9) in einer 1970 veröffentlichten Studie an, daß gerade bei Völkern mit sehr niedrigem Kalziumgehalt der Nahrung

(Bantu-Neger in Südafrika, Chinesen in Hongkong und Singapur) die Häufigkeit von Femurhalsfrakturen bedeutend niedriger liegt als etwa bei den "milk-drinking populations" Schwedens und Großbritanniens. J. Jowsey (10) interpretiert diese Diskrepanz so, daß sich der Organismus jener Bevölkerungen der geringen Kalziumzufuhr angepaßt habe, und daß zudem die in den dortigen Gebieten lang andauernde Sonneneinstrahlung die Vitamin-D-Synthese in der Haut begünstige, wodurch die intestinale Ca-Resorption, die normalerweise bei etwa 30 % liege, verbessert werde.

5.2 Vitamin D

Im gleichen Bericht weist Jowsey darauf hin, daß Vitamin-D-Mangel als Folge einseitiger Ernährung heute sehr selten sei. Dagegen komme jeder Störung der Resorption und der weiteren Stoffwechselwege des Vitamins bei der Entstehung der Osteoporose Bedeutung zu. Eine zur alltäglichen Nahrung zusätzliche Gabe des Vitamins wäre demzufolge nur dann berechtigt und sinnvoll, wenn a) ein alimentärer Mangel besteht oder b) bei bestehender Resorptionsstörung die resorbierte Menge von der zugeführten Menge an Vitamin D direkt abhängt. Dem steht das Ergebnis

von Tierversuchen (11) gegenüber, in denen gezeigt wurde, daß sowohl Blutkalziumspiegel wie auch Einlagerung von Kalzium in das Skelett bei Verabreichung des von uns verwendeten Präparates deutlich höher lagen als bei Gabe vergleichbarer Mengen von einfachem Calcium gluconicum, also ohne zusätzliche Vitamin-D-Gabe.

5.3 Phosphorsäure

Da unsere Nahrung ohnehin schon sehr phosphatreich ist (12) (Brot, Fleisch, Kartoffeln), scheint eine weitere zusätzliche Phosphatzufuhr im Hinblick auf eine Osteoporosebehandlung nicht angezeigt. Ein zu großer Phosphor-Kalzium-Quotient hat nämlich nach verschiedenen Untersuchungen (12) eine fördernde Wirkung auf den Knochenabbau. Hohe Phosphatzufuhr bewirkt nämlich über einen Abfall des ionisierten Kalziums im Serum eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon, das seinerseits die Knochenresorption fördert (12).

5.4 Ascorbinsäure

Vitamin C ist zwar zum Aufbau der Knochenmatrix notwendig (13), eine Substitutionstherapie dürfte je-

doch bei unseren Ernährungsgewohnheiten selten notwendig werden, da der Bedarf im allgemeinen durch die tägliche Nahrungsaufnahme gedeckt wird (13).

6.0 Ergebnisse

6.1 Kortikalisentwicklung

Die Messungen der min.KKD zu Beginn, nach 3 und nach 6 Monaten ergaben die in Tabelle 1 aufgeführten Werte. Die anschließende Graphik gibt ebenfalls die Entwicklung der Kortikaliswerte an.

6.2 Serumkalzium

Tabelle 2 zeigt, daß bei 16 der 29 Frauen das Serumkalzium anstieg. Bei 7 fiel der Wert ab und in 6 Fällen blieben die Serumwerte gleich (Bei Zugrundelegung eines Variationskoeffizienten von 1,8 %). Bis auf 4 Werte lagen alle zu Beginn im Normbereich von 4,2 bis 5,2 mVal/l. Am Ende der 6-monatigen Medikationsperiode waren wiederum mit Ausnahme von 4 Werten alle Serumkalziumspiegel im Normbereich (wovon in einem Fall der Wert außerhalb der Norm geblieben war). Der durchschnittliche Anstieg lag bei der Gruppe mit gestiegenen Kalziumwerten bei 10,5 %, bei der Gruppe

Abb. 3 : Verlaufskurve der Kortikaliswerte

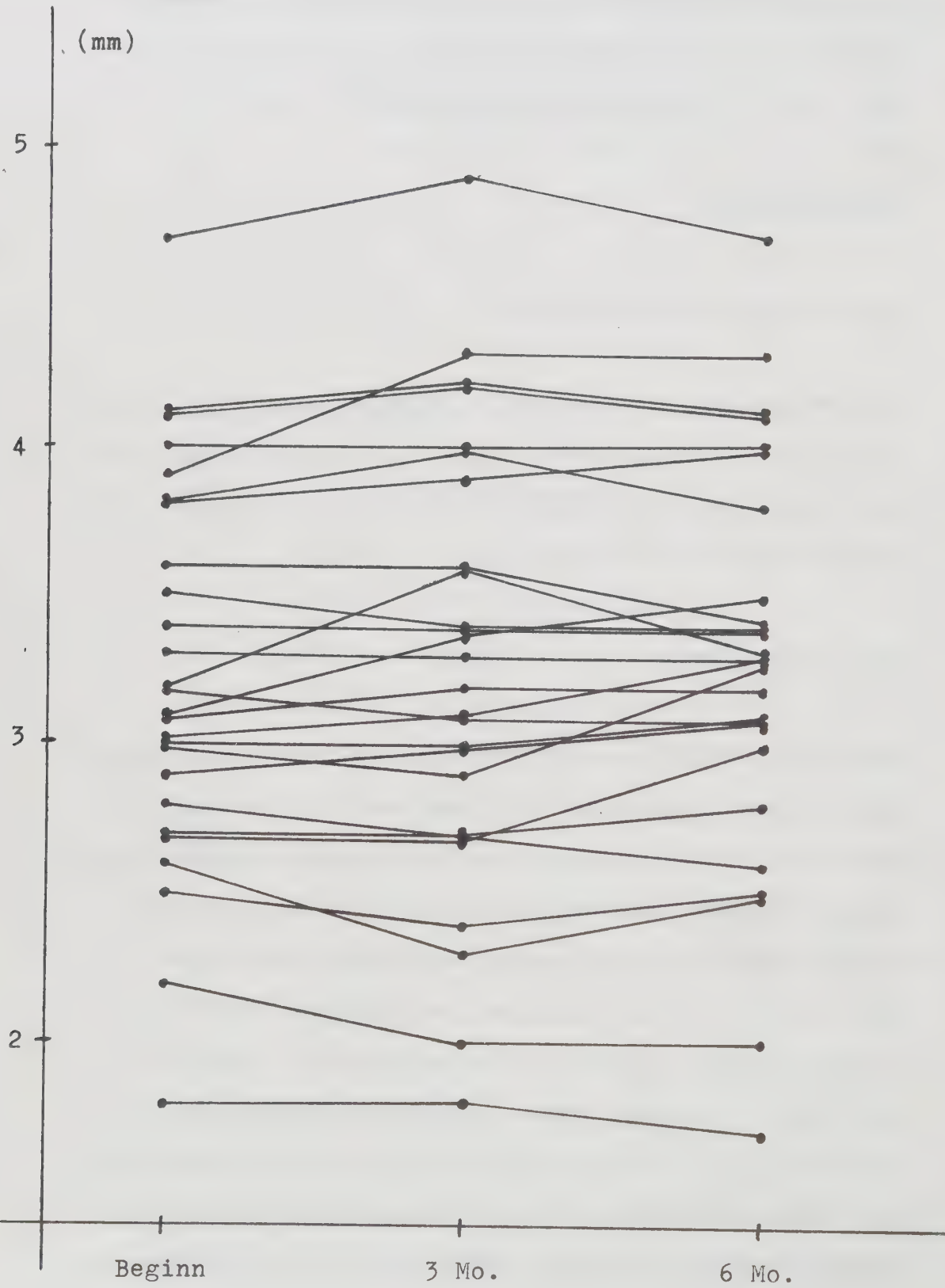


Tabelle 1 : Entwicklung der Kortikalisdicke (in mm)

Beginn	3 Mo.	6 Mo.
3,0	3,0	3,1
4,0	4,0	4,0
1,8	1,8	1,7
3,9	4,3	4,3
2,7	2,7	2,8
3,5	3,4	3,4
4,1	4,2	4,1
2,2	2,0	2,0
4,7	4,9	4,7
3,3	3,3	3,3
3,0	3,1	3,1
3,6	3,4	3,4
3,8	3,9	4,0
3,8	4,0	3,8
3,4	3,4	3,4
4,2	4,6	4,5
3,4	3,1	3,2
3,4	3,5	3,5
2,8	2,7	2,6
3,2	3,6	3,4
3,2	3,1	3,1
3,0	2,9	3,3
3,1	3,4	3,5
2,6	2,3	2,5
4,1	4,2	4,1
3,1	3,2	3,2
2,7	2,7	3,0
2,9	3,0	3,1
2,5	2,4	2,5

mit gefallenem Werten war eine durchschnittliche Minderung um 12,6 % eingetreten. Faßte man alle 29 Probandinnen zu einer Gruppe zusammen, so ergab sich ein Durchschnittsanstieg des Serumkalziums von 2,8 %.

6.3 Alkalische Phosphatase

Wie aus Tabelle 3 zu ersehen, stieg die alkalische Phosphatase bei 17 Frauen an - im Durchschnitt um 47,1 %, in 7 Fällen fiel sie ab um durchschnittlich 34,9 % und 5 mal blieben die Werte konstant (bei Zugrundelegung eines Variationskoeffizienten von 7,9 %). Faßte man alle 29 Frauen zu einem Kollektiv zusammen, so ergab sich ein Gesamtanstieg der alkalischen Phosphatase nach 6-monatiger Medikation von 19,2 %.

Zu den Graphiken für die Serumkalzium- und alk.Ph.-Entwicklung: Ausgangs- und Endwert der Serumparameter sind jeweils durch Ausgangs- und Endwert der aufgezeichneten Pfeile markiert, deren Länge somit dem Ausmaß der Veränderungen entspricht. Die Vertikale in der Mitte der Diagramme trennt die Gruppe mit angestiegenen Serumwerten von jener mit gefallenem. Die Normbereiche sind jeweils eingezeichnet. Beim Serumkalzium reicht er von 4,2 bis 5,2 mVal/l, bei der alkalischen Phosphatase von 12 bis 30 U/l

Tabelle 2: Serumkalziumwerte vor und nach Medikation

(bei Zugrundelegung einer einfachen Standardabweichung von 0,1 mVal/l bei einem Mittelwert von 5,25 mVal/l, was einem Variationskoeffizienten von 1,86 % entspricht.)

gestiegen	(%)	gefallen	(%)	gleichgebl.
4,5 /4,8	6,6	5,6 /4,55	18,8	4,5 /4,55
4,65/4,9	5,4	4,9 /4,35	11,2	4,9 /4,95
4,35/5,0	15,0	4,5 /4,3	4,4	4,5 /4,45
4,55/4,95	8,7	4,5 /3,1	31,1	4,7 /4,65
4,8 /5,65	17,7	3,85/3,5	9,1	4,8 /4,85
4,5 /4,7	4,4	4,95/4,65	6,1	4,9 /4,95
4,8 /5,05	5,2	4,65/4,3	7,5	
4,5 /4,8	6,7			
4,65/5,15	7,2			
4,55/4,75	4,4			
4,0 /4,75	18,7			
5,0 /5,1	2,0			
4,6 /5,2	13,0			
3,5 /4,7	34,3			
5,0 /5,2	4,0			
4,55/5,25	15,4			
n = 16	Ø: 10,5	n = 7	Ø: 12,6	n = 6

Insgesamt ergibt sich ein durchschnittlicher Gesamtanstieg der Serumkalziumwerte um 2,8 %

Abb. 4: Serumkalziumwerte

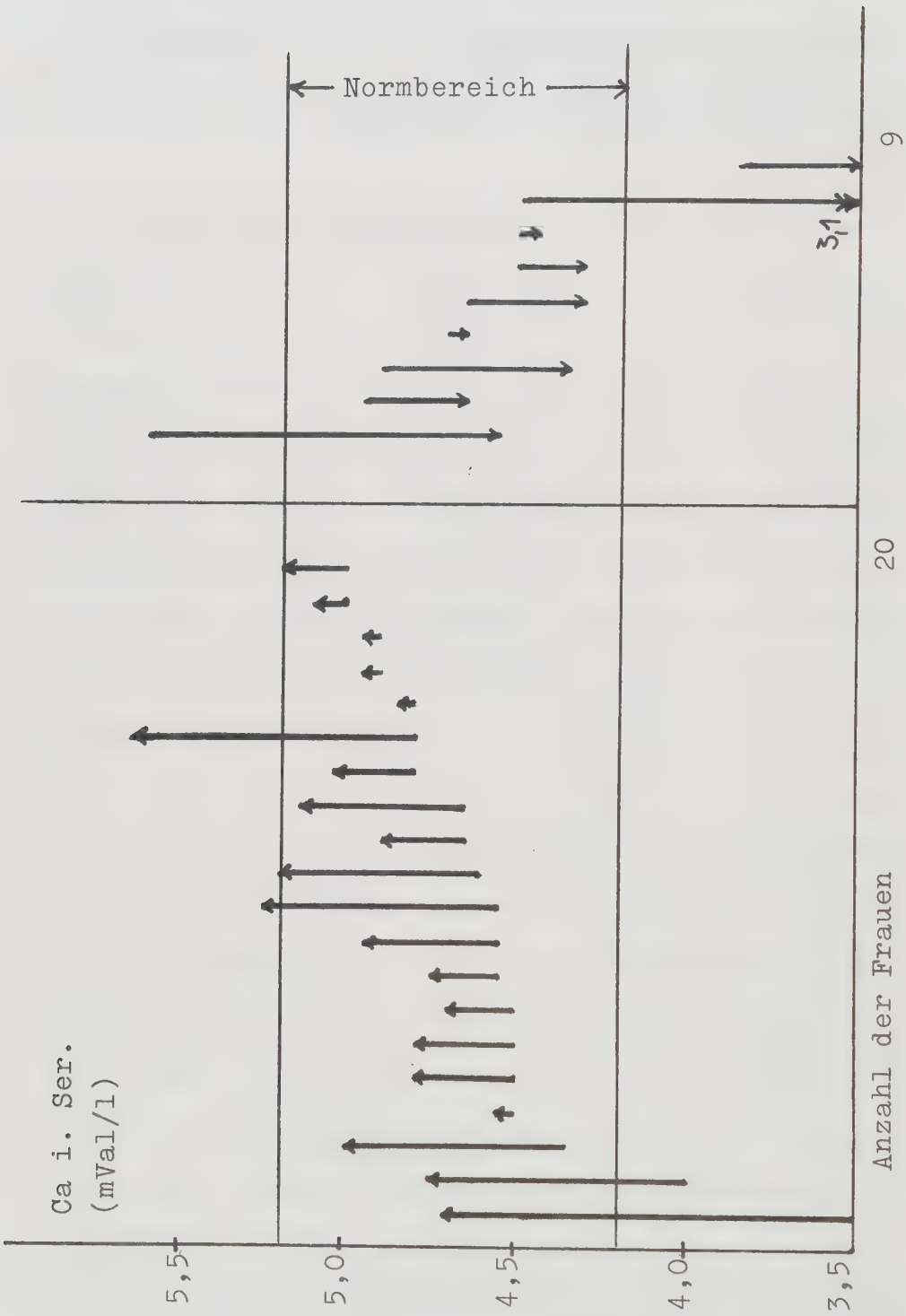


Tabelle 3: Serumwerte der alkalischen Phosphatase
vor und nach Medikation

(bei Zugrundelegung einer einfachen Standardabweichung
von 14,2 ME/ML, was einem Variationskoeffizienten von
7,88 % entspricht.)

gestiegen	(%)	gefallen	(%)	gleichgebl.
98/109	11,2	156/111	28,8	136/146
69/ 91	31,9	118/ 88	25,4	207/223
68/ 88	29,4	549/241	56,1	187/182
170/417	145,3	141/129	8,5	212/198
144/197	36,8	44/ 11 (B)	75,0	93/100
133/160	20,3	35/ 31 (B)	11,4	
84/134	70,2	33/ 20 (B)	39,4	
100/181	81,0			
141/248	75,9			
135/149	10,4			
103/135	31,1			
160/232	45,0			
103/129	25,2			
141/187	32,6			
16/ 20 (B)	25,0			
11/ 16 (B)	36,4			
16/ 31 (B)	93,7			

n = 17 Ø: 47,1 n = 7 Ø: 34,9 n = 5

Insgesamt ergibt sich ein durchschnittlicher Gesamt-
anstieg des Serumspiegels der alk. Ph. von 19,2 %.

Die mit (B) bez. Werte wurden nach Bessey bestimmt.

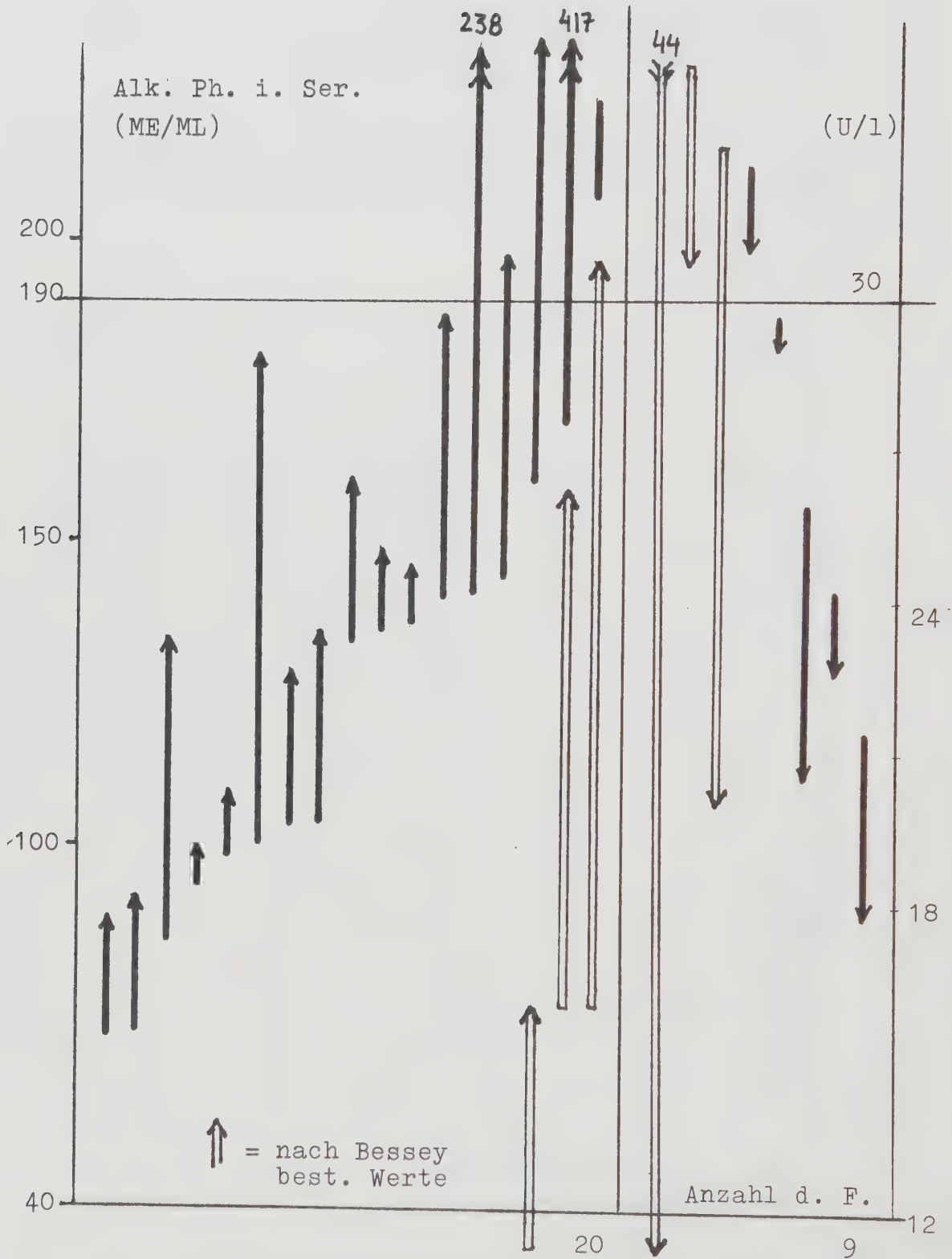


Abb. 5: Serumwerte der alkalischen Phosphatase

für die nach der Methode von Bessey bestimmten Werte ($n = 6$) und von 40 bis 190 ME/ML für die nach der optimierten kinetischen Methode ermittelten Werte.

7.0 Auswertung

7.1 Kortikalisentwicklung

Die Messung der min.KKD nach Meema, deren wir uns bedienen, verlangt, daß die zu vergleichenden Röntgenbilder in einem hohen Maße reproduzierbar sind, um tatsächlich die in der ersten Aufnahme fixierten Meßpunkte in den folgenden Aufnahmen exakt wiederzufinden zu können. Dies erwies sich jedoch in den meisten Fällen als unmöglich. Wie bereits beschrieben, sollen laut Meema nämlich in einem definierten 5 mm-Bereich die jeweils dünnsten Stellen der Kortikalen aufgesucht werden, wobei kleine Einkerbungen und subendostale Knochendefekte mit zu berücksichtigen sind. Es erwies sich bei den Messungen als sehr schwierig, auf der dem Mark zugewandten Seite der Kortikalis in jedem Fall eine auf 1/10 mm genau abzugrenzende Linie abzulesen, da dieser Knochenbereich meist stark aufgerauht ist und nicht mit der glatten periostalen Fläche vergleichbar ist. Wenn nun vergleichende Messungen einen eventuellen Zuwachs an

Knochengewebe, der sich laut Meema (3) immer zuerst an der endostalen Fläche manifestiert, eruieren sollen, so dürfte dies mit der beschriebenen Methode unmöglich sein, solange sich dieser Knochenanbau nur im Bereich von wenigen Zehntelmillimetern bewegt.

Damit kommt den in Abb. 3 aufgezeichneten Verlaufskurven keine signifikante Aussagekraft zu.

Bisher vorliegende Untersuchungen zum Thema Kalziumtherapie der Osteoporose weisen unterschiedliche Resultate auf, wobei die Fragestellung von wesentlicher Bedeutung ist: Geht es um die Verhinderung eines weiteren Fortschreitens einer Osteoporose oder um deren Heilung, d.h., wird nur die weitere Knochenresorption eingedämmt oder läßt sich ein echter Knochenzuwachs nachweisen? So berichtet etwa Nordin (14), daß sich durch die Gabe von 1000 mg ionisiertem Kalzium oral täglich die Reduktion der Knochenmasse stoppen läßt. Objektiviert wurde dies durch Kontaktradiogramme beider Hände, an welchen die Kortikalisdicke der Grundphalangen mit einer Fehlerbreite von nur 0,004 mm bestimmt wurde. J. Jowsey (9) stellt zum Thema Kalziumtherapie fest, daß eine gesteigerte Kalziumzufuhr durch Verringerung der Resorptionsrate am Knochen die Osteoporose zwar ver-

langsamer, sie aber nicht heile. Albanese (15) beobachtete dagegen einen deutlichen Rückgang der Osteoporose und eine Zunahme der Dichte des Knochenmaterials unter einer Therapie von 750 mg Kalzium und 375 I.E. Vitamin D₂ täglich. Krokowski (16) konnte mit der von ihm entwickelten Bestimmung der Hydroxylapatitkonzentration im 4. Lendenwirbelkörper und einer Retentionsmessung von radioaktivem Strontium bei einer Tagesdosis von 1,5 g Kalzium über 180 Tage keine Änderung feststellen. Die subjektive Besserung der Beschwerden bei der überwiegenden Zahl der Patienten unter dieser Therapie führt Krokowski wie auch D. Hioco (17) auf eine neurovegetative Wirkung von ionalem Kalzium zurück. Mit Hinweis auf die Untersuchungen von Thorangkul (18), der bei Kalziumtherapie tatsächlich eine Einlagerung von Kalzium in den Phalangen gefunden hatte, stellt Krokowski die Vermutung an, daß sich ein Knochenzuwachs zuerst in der Peripherie und erst später am Stammskelett abspielen könnte (16).

Aus den Ergebnissen, die unsere Studie im Hinblick auf die min.KKD erbrachte, können die oben beschriebenen Untersuchungen weder bestätigt noch kann ihnen widersprochen werden.

7.2 Serumkalzium

Die Beobachtung dieses Parameters sollte zeigen, inwieweit die beschriebene Therapie sich auf den Serumkalziumspiegel auswirkt. Insbesondere war dabei von Interesse, ob sich unter der Medikation eine unerwünschte Hyperkalzämie herausbildete.

Nach Studien von Jowsey (9) und Cohn et al. (19) läßt eine Therapie von täglich 2000 bzw. 2500 mg Kalzium den Serumkalziumspiegel unbeeinflusst, wobei Cohn sogar als Normbereich, in dem sich die Werte "zu jedem Zeitpunkt der Kontroll- und Versuchsperiode" bewegten mit 4,5 - 5,0 mVal/l angibt. Das entspricht also einer maximalen Abweichung der ermittelten Werte von 10 %. Wenn auch unsere Ergebnisse eine relative Stabilität der Serumkalziumwerte zeigen, liegen doch die einzelnen prozentualen Abweichungen etwas höher als bei jener Untersuchung, sie verblieben aber bei dem von uns angenommenen Normbereich von 4,2 - 5,2 mVal/l in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle innerhalb dieser Zone. Eine deutliche Änderung des Serumkalziumspiegels tritt also durch die Medikation mit dem von uns verwendeten Präparat in der beschriebenen Dosis nicht auf, eine unerwünschte Hyperkalzämie bleibt aus.

7.3 Alkalische Phosphatase

Die Reaktion des Serumspiegels der alkalischen Phosphatase auf eine Kalziumtherapie fanden wir in der vorliegenden Literatur nirgends beschrieben. Bei unseren Bestimmungen ergab sich in der Mehrzahl der Fälle ein Anstieg des Ezyms, das nach heutigen Erkenntnissen u. a. in sehr hohem Maße von den Osteoblasten produziert wird und einen deutlichen Hinweis auf deren Aktivität zu geben vermag (13). Der Anstieg fiel aber von Fall zu Fall recht unterschiedlich hoch aus (bis zu fast 150 %) und auch die Gruppe mit abfallenden Phosphatasewerten ist in sich sehr heterogen. Betrachtet man das Gesamtkollektiv der Patientinnen, so zeigt sich zwar eine leichte Zunahme der alkalischen Phosphatase von 19,2 %, für den Einzelfall besitzt diese Feststellung jedoch keine Aussagekraft.

7.4 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Nicht alle Probandinnen nahmen das Medikament über den gesamten Zeitraum von 6 Monaten in der vollen Dosis wie verordnet ein. Verschiedene Gründe (s.u.) erforderten in 8 der 29 Fälle eine Reduzierung der Einnahmemenge. Die so (unfreiwillig) erhaltene Unter-

Tabelle 4 : Dosis-Wirkungs-Beziehung

(Auswirkungen einer Reduktion der Einnahmedosis auf die Laborwerte)

Dosis (%)	Ca - Spiegel (%)	Alk.Ph.-Spiegel (%)
85	+ 1,1	-28,8
70	+17,7	+ 7,3
85	-11,2	+25,0
45	+ 6,7	+75,9
55	+ 7,2	- 2,7
85	+18,7	- 6,6
55	+ 2,0	+31,1
70	+13,0	+ 7,5
Durchschnitt:		
72,5	+ 6,9	+ 13,6
Ergebnisse beim Gesamtkollektiv:		
	+ 2,8	+ 19,2

gruppe mit geringerer Einnahmedosis wurde wie in Tabelle 4 ersichtlich noch gesondert betrachtet, um eventuelle signifikante Abweichungen zum Gesamtkollektiv zu erfassen. Aus den oben bereits dargestellten Gründen haben wir die Kortikalisbeurteilung dabei nicht berücksichtigt. Wie Tabelle 4 zeigt, lag der durchschnittliche Serumkalziumanstieg höher und der Phosphataseanstieg niedriger als im Gesamtkollektiv. Da aber innerhalb der Gruppe keinerlei Beziehung zwischen prozentualer Dosis und Effekt auf die Serumwerte erkennbar wird, bleiben auch die festgestellten Abweichungen ohne Aussagekraft. Es zeigte sich also im Ergebnis kein statistisch zwingender Zusammenhang zwischen reduzierter Einnahmedosis und Untersuchungsergebnissen.

7.5 Weitere Parameter

Die in der Anamnese vor Beginn der Medikationsperiode erfragten Fakten sollten eventuelle Zusammenhänge zum Therapieerfolg aufzeigen. So wurde die seit dem Eintritt des Klimakteriums verstrichene Zeit in Beziehung den Auswirkungen der Kalziumtherapie auf die Serumparameter gesetzt, woraus sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang ergab. Dasselbe gilt für den "Parameter" Frakturhäufigkeit in

den letzten 10 Jahren, wo die insgesamt geringe Zahl der Frakturen keinen Vergleich mit dem Medikationsergebnis erlaubte (so waren bei den 29 Probandinnen in den letzten 10 Jahren in 12 Fällen je 1 Fraktur, und in einem Fall 2 Frakturen aufgetreten).

Eine Immobilisation vor Beginn und auch während unserer Studie war in keinem Fall gegeben, wodurch eine Abgrenzung einer möglicherweise durch Inaktivität hervorgerufenen Osteoporose von den übrigen Fällen unnötig wurde.

Bei keiner der Patientinnen war eine Stoffwechselstörung von seiten der Nebenniere oder der Parathyreoidea bekannt.

Bei der Frage nach weiteren eingenommenen Medikamenten interessierte uns vor allem, ob zusätzlich zu dem von uns verordneten Kalziumpräparat noch weitere Präparate zur Osteoporosebehandlung oder mit möglicher Einwirkung auf das Skelett (z.B. Kortikoide) eingenommen wurden. Dies war bei keiner der Patientinnen der Fall.

Eine physiotherapeutische Behandlung wurde während der 6-monatigen Therapieperiode bei keiner der Frauen

bekannt, sodaß ein Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse auch von dieser Seite ausgeschlossen werden konnte.

8.0 Sonstige Auswirkungen der Therapie

Es muß an dieser Stelle betont werden, daß die Auswahl der Patientinnen, die mit dieser Untersuchung erfaßt wurden, rein nach dem Kriterium der röntgenologisch festgestellten min.KKD erfolgte (mit 3 Ausnahmen, in denen der osteoporotische Wirbelsäulenbefund entscheidend für die Teilnahme an der Therapie war). Nur in Ausnahmefällen wurden Beschwerden angegeben, die mit einer Osteoporose in Beziehung zu bringen waren (z.B. Rückenschmerzen und Spontanfrakturen). Der Grund für ihr Erscheinen in der Ambulanz war in den allermeisten Fällen nicht die bestehende Osteoporose. Eine Auswertung der Ergebnisse unserer 6-monatigen Kalziumtherapie hinsichtlich des klinischen Beschwerdebildes wurde somit hinfällig und so konnten wir in der Befragung der Frauen lediglich festhalten, ob unter der Therapie etwa negative Begleiterscheinungen aufgetreten waren. Da sich bei abschließender Betrachtung dieser Angaben der Patientinnen keine einheitliche Tendenz erkennen ließ, haben wir die Beschwerden und sonstigen Effekte der Therapie in einer Liste aufgereiht, so wie sie uns

Tabelle 5 : Begleiterscheinungen der Therapie

Positive Effekte:

- Allgemeine Kräftigung, Haare nicht mehr brüchig
- Wackelnde Zähne haben sich gefestigt, gute Wirkung auf Allgemeinbefinden

Beschwerden bei Medikation:

- Magenbrennen, Durchfall, bestehende Rückenschmerzen unverändert (-)
- Sod- und Afterbrennen, Rückenschmerzen unverändert (-)
- Nierenschmerzen bei 3 mal 2 Amp. tgl. (bei früherer Nierenentzündung)
- WS-Beschwerden unverändert
- Magenulcus während Medikationsperiode
- Rückenschmerzen unverändert
- gastritische Beschwerden (bei bestehender Neigung)
- Geschmacksveränderung, Kopfdruck (-)
- Durchfall (-)
- Durchfall (-)
- Gallebeschwerden (bei bestehender Neigung)
- Magenbeschwerden (-)

Tabelle 5 (Fortsetzung):

Gründe für Abbruch der Therapie :

- Gastritische Beschwerden (bei bestehender Empfindlichkeit)
- Nierenbeschwerden (bei Zystenniere)
- Durchfall

Anmerkung: Die mit (-) bezeichneten Fälle erforderten aufgrund der Beschwerden eine Reduktion der Volldosis.

von den Frauen geschildert wurden. In dieser Liste sind auch die Gründe aufgeführt, die in 3 Fällen zum Abbruch der Therapie gezwungen haben. Wo aus Anlaß der aufgetretenen Beschwerden die anfangs vorgeschriebene Dosis reduziert wurde, ist dies zusätzlich aufgeführt (siehe dazu Tabelle 5).

Die oben geschilderte Erfahrung, daß unter den Teilnehmerinnen an dieser Studie, die alle nach röntgenmorphometrischen Kriterien Osteoporosefälle darstellten, kaum eine einen typischen klinischen Osteoporosebefund aufwies, läßt die Frage berechtigt erscheinen, ob hier eine Behandlung überhaupt angezeigt war. In der Literatur zum Thema Osteoporose finden sich sehr kontroverse Ansichten dazu, wie sicher die Diagnose einer Osteoporose zu stellen und durch welche Parameter dies am ehesten möglich sei. Wir bezogen uns bei der Konzeption unserer Untersuchung wie anfangs ausgeführt auf die Ergebnisse von Meema, der einen signifikant erscheinenden Zusammenhang zwischen Kortikalisdicke am proximalen Radius und der Häufigkeit von Spontanfrakturen fand. Sicher ist die Zahl der Frauen mit einer "unterkritischen" min.KKD, die k e i n e Spontanfrakturen an Wirbelkörpern, Oberschenkelhals etc. erleiden ungleich größer als die, bei der dies eintritt. Aber es wird

in diesem Zusammenhang die Frage der Vorbeugung solcher Osteoporosefolgen gestellt und die nach deren Wirksamkeit. Was letzteres betrifft, konnte unsere Studie keine wegweisenden Aufschlüsse geben, wobei offen bleibt, ob dies auf eine zu kurze Medikationsdauer, auf die Wirksamkeit des Medikamentes selbst oder aber auf die Meßmethoden zurückzuführen ist.

9.0 Zusammenfassung

29 ambulante Patientinnen wurden aufgrund ihres röntgenologischen Radiuskortikalisbefundes für eine Osteoporosetherapie mit einem Kalzium-Vitamin-D-Kombinationspräparat ausgesucht. Die Medikation erfolgte über ein halbes Jahr und wurde durch folgende Parameter auf ihre Wirksamkeit bzw. Begleiterscheinungen geprüft:

- Bestimmung der minimalen kombinierten Kortikalisdicke am proximalen Radius nach MEEMA zu Beginn, nach 3 und nach 6 Monaten
- Bestimmung der Serumwerte von Kalzium und der alkalischen Phosphatase zu Beginn und am Ende der Medikation.

Bei der röntgenmorphometrischen Kortikalisdickenbestimmung ergab sich nach 6 Monaten noch kein faßbares Ergebnis. Der Serumkalziumspiegel blieb im wesentlichen konstant. Die Vergleichswerte der alkalischen Phosphatase waren einzeln betrachtet recht inhomogen, wenn auch insgesamt ein leichter Anstieg zu erkennen war.

Literaturverzeichnis

- (1) Fuhrmann, G. Radiomorphometrische
Osteoporosestudie an 300
Pat. aus d. Einzugsgebiet
der Orth. Universitätsklinik
München, München (1976)
- (2) Meema E. Involutional Bone Loss in
 and Meema S. Women and the Feasibility
 of Preventing Structural
 Failure, Journal of the Am.
 Geriatrics Society Vol.
 XXII, No.10 (1974)
- (3) Meema E. Improved Recognition of
 and Meema S. Bone Loss by Concurrent
 Morphometric Measures in the
 Second Metacarpal and Radius,
 Presentation to the First
 Workshop on Bone Morphometry,
 March 28-31, 1973, Ottawa.
- (4) Nordin, B.E.C. Osteomalacia, Osteoporosis
 and Calcium Deficiency. Clin.
 Orthop. 17:235 (1960)
- (5) Bullamore, J.R., Effect of Age on Calcium
 R.Wilkinson, Absorption. Lancet 1:535
 J.C. Gallagher and (1970)
 B.E.C. Nordin

- (6) Heaney, R.P. in "Cecil-Loeb Textbook of
Beeson & McDermott Medicine", W.B. Saunders Co.,
Phila. 13th ed., 1873 (1971)
- (7) Avioli, L.V., The Influence of Age on the
J.E. McDonald and Intestinal Absorption of Ca^{47}
S.W. Lee in Women and its Relation to
 Ca^{47} Absorption of Postmeno-
pausal Osteoporosis. J. Clin.
Invest. 44:1960 (1967)
- (8) Riggs, B.L., Calcium Deficiency and
P.J. Kelly, Osteoporosis. J. Bone Joint
V.R. Kenney, Surgery 49A:915 (1967)
D.A. Scholz and
A.J. Bianco
- (9) Chalmers, J. and Geographical Variations in
K.C. Ho Senile Osteoporosis. The
Association with Physical
Activity. Journal of Bone
Joint Surgery 52B, 667-675,
(1970)
- (10) Jowsey, J. und Zur Behandlung der Osteopo-
B.L. Riggs rose. Medizin 19, 9-21,
(1973)
- (11) Hapke, H. und Untersuchungen zur Resorp-
M. Giese tionsgeschwindigkeit von
frubiase calcium forte^R mit
 Ca^{47} . Bericht Int. Bio-Re-
search, Inc., Hannover
(1971)

- (12) Reiss, E., The Role of Phosphate in
 J.M. Canterbury, the Secretion of Parathyroid
 M. Bercovitz and Hormone in Man. J.Clin.Invest.
 E.L. Kaplan 49:2146 (1970)
- (13) Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie.
 G.Thieme Verlag, Stuttgart
 (1973)
- (14) Nordin, B.E.C., Effect of Various Therapies
 A. Horsman, on Bone Loss in Women, in:
 J.C. Gallagher Calcium Metabolism, Bone and
 Metabolic Bone Diseases, 233,
 Springer-Verlag, Berl.-Heidelb.
 -N.Y. (1975)
- (15) Albanese, A.A. Mitteilungen auf der 125.
 Jahrestagung der Americ.Med.
 Ass., Dallas, Texas 26.Juni
 - 1.Juli 1976 nach: Praxis-
 Kurier 30/31 28.Juli 1976
- (16) Krokowski, E. u.a. Quantitative Untersuchungen
 zur Kalziumtherapie der Osteo-
 porose. Med.Klin. 62, Nr.36,
 1394-1396 (1967)
- (17) Hioco, D. Dtsch. med. Wschr. 91, 2231
 (1966)
- (18) Thorangkul, F.A., J. Americ. diet. Ass. 35, 23
 N.S. Johnston, (1959)
 S.J. Clark

- (19) Cohn, S.H., High Calcium Diet and the
C.S. Dombrowski, Parameters of Calcium Meta-
W. Hauser and bolism in Osteoporosis. Am.
H.L. Atkins J.Clin.Nutr. 21:1246 (1968)

Lebenslauf

Ich, Wilhelm Rudolf Kretschmer, wurde am 31. 3. 1948 als drittes Kind der Eheleute Wilhelm Kretschmer und Sophie Kretschmer, geborene Polzer, in Landsberg am Lech geboren.

1954 bis 1959	Volksschule in Hurlach
1960 bis 1968	Carl v. Linde Gymnasium in Kempten
1969 bis 1970	St. Anna Gymnasium in Augsburg
1970	Abitur ebd.
1970 bis 1973	Mathematikstudium an der Universität München
1973 bis 1975	Medizinstudium an der Universität München
1975	Physikum, dann Wechsel an das Klinikum Rechts der Isar.

